



⑯ ⑫ **Offenlegungsschrift**
⑯ ⑯ **DE 101 05 989 A 1**

⑯ ⑯ Aktenzeichen: 101 05 989.2
⑯ ⑯ Anmeldetag: 9. 2. 2001
⑯ ⑯ Offenlegungstag: 14. 8. 2002

⑯ ⑯ Int. Cl.⁷:
C 07 D 413/10
C 07 D 413/12
C 07 D 417/10
C 07 D 417/14
A 61 K 31/421
// (C07D 413/10,
263:20)C07D 265:18

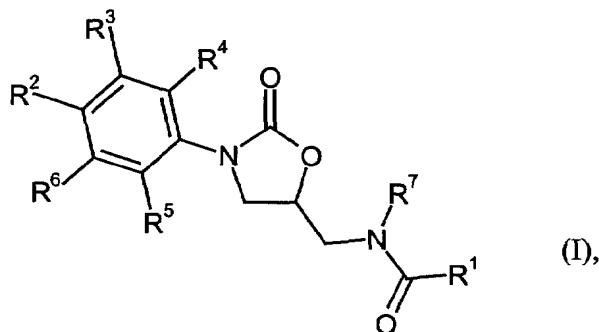
DE 101 05 989 A 1

⑯ ⑯ Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑯ ⑯ Erfinder:
Straub, Alexander, Dr., 42113 Wuppertal, DE;
Lampe, Thomas, Dr., 42105 Wuppertal, DE;
Pernerstorfer, Josef, Dr., 42103 Wuppertal, DE;
Perzborn, Elisabeth, Dr., 42327 Wuppertal, DE;
Pohlmann, Jens, Dr., 42285 Wuppertal, DE; Röhrig,
Susanne, Dr., 40724 Hilden, DE; Schlemmer,
Karl-Heinz, Dr., 42113 Wuppertal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑯ ⑯ Substituierte Oxazolidinone und ihre Verwendung
⑯ ⑯ Die Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Es
werden neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung
als Arzneimittelwirkstoffe zur Prävention und/oder Be-
handlung von Erkrankungen beschrieben.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung neue Oxazolidinon-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Wirkstoffe in Arzneimitteln.

[0002] Die Blutgerinnung ist ein Schutzmechanismus des Organismus, mit dessen Hilfe Defekte in der Gefäßwand rasch und zuverlässig "abgedichtet" werden können. So kann ein Blutverlust vermieden bzw. minimiert werden. Die Blutstillung nach Gefäßverletzung erfolgt im wesentlichen durch das Gerinnungssystem, bei dem eine enzymatische Kaskade komplexer Reaktionen von Plasmaproteinen ausgelöst wird. Hierbei sind zahlreiche Blutgerinnungsfaktoren beteiligt, von denen jeder, sobald aktiviert, die jeweils nächste inaktive Vorstufe in ihre aktive Form überführt. Am Ende der Kaskade steht die Umwandlung des löslichen Fibrinogens in das unlösliche Fibrin, so dass es zu einem Blutgerinnsel kommt. Traditionell unterscheidet man bei der Blutgerinnung zwischen dem intrinsischen und extrinsischen System, die in einem abschließenden gemeinsamen Reaktionsweg münden. Hierbei kommt dem Faktor Xa, der aus dem Proenzym Faktor X gebildet wird, eine Schlüsselrolle zu, da er beide Gerinnungswege verbindet. Die aktivierte Serinprotease Xa spaltet Prothrombin zu Thrombin. Das entstandene Thrombin wiederum spaltet seinerseits Fibrinogen zu Fibrin, einem faserig-gallertigem Gerinnungsstoff. Darüber hinaus ist Thrombin ein potenter Auslöser der Thrombozytenaggregation, die ebenfalls einen erheblichen Beitrag bei der Hämostase leistet.

[0003] Die Aufrechterhaltung der normalen Hämostase – zwischen Blutung und Thrombose – unterliegt einem komplexen Regulationsmechanismus. Die unkontrollierte Aktivierung des Gerinnungssystems oder eine defekte Hemmung der Aktivierungsprozesse kann die Bildung von lokalen Thromben oder Embolien in Gefäßen (Arterien, Venen, Lymphgefäßen) oder Herzhöhlen bewirken. Dies kann zu schwerwiegenden Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen führen; diese Erkrankungen werden im folgenden zusammenfassend auch als thromboembolische Erkrankungen bezeichnet. Darüber hinaus kann eine Hyperkoagulabilität – systemisch – bei einer Verbrauchskoagulopathie zur disseminierten intravasalen Gerinnung führen.

[0004] Diese thromboembolischen Erkrankungen sind die häufigste Ursache von Morbidität und Mortalität in den meisten industrialisierten Ländern (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 199 ff., Stichwort "Blutgerinnung"; Römpf Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwort "Blutgerinnung"; Lubert Stryer, Biochemie, Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH Heidelberg, 1990, Seiten 259 ff.).

[0005] Die aus dem Stand der Technik bekannten Antikoagulantien, d. h. Stoffe zur Hemmung oder Verhinderung der Blutgerinnung, weisen verschiedene, oftmals gravierende Nachteile auf. Eine effiziente Behandlungsmethode bzw. Prävention von thromboembolischen Erkrankungen erweist sich in der Praxis deshalb als sehr schwierig und unbefriedigend.

[0006] Für die Therapie und Prävention von thromboembolischen Erkrankungen findet zum einen Heparin Verwendung, das parenteral oder subkutan appliziert wird. Aufgrund günstigerer pharmakokinetischer Eigenschaften wird zwar heutzutage zunehmend niedermolekulares Heparin bevorzugt; allerdings können auch hierdurch die im folgenden geschilderten bekannten Nachteile nicht vermieden werden, die bei der Therapierung mit Heparin bestehen. So ist Heparin oral unwirksam und besitzt nur eine vergleichsweise geringe Halbwertszeit. Da Heparin gleichzeitig mehrere Faktoren der Blutgerinnungskaskade hemmt, kommt es zu einer unselektiven Wirkung. Darüber hinaus besteht ein hohes Blutungsrisiko, insbesondere können Hirnblutungen und Blutungen im Gastrointestinaltrakt auftreten, und es kann zu Thrombopenie, Alopecia medicamentosa oder Osteoporose kommen (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 610, Stichwort "Heparin"; Römpf Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwort "Heparin").

[0007] Eine zweite Klasse von Antikoagulantien stellen die Vitamin K-Antagonisten dar. Hierzu gehören beispielsweise 1,3-Indandione, vor allem aber Verbindungen wie Warfarin, Phenprocoumon, Dicumarol und andere Cumarin-Derivate, die unselektiv die Synthese verschiedener Produkte bestimmter Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktoren in der Leber hemmen. Durch den Wirkmechanismus bedingt, setzt die Wirkung aber nur sehr langsam ein (Latenzzeit bis zum Wirkeintritt 36 bis 48 Stunden). Die Verbindungen können zwar oral appliziert werden, aufgrund des hohen Blutungsrisikos und des engen therapeutischen Indexes ist aber eine aufwendige individuelle Einstellung und Beobachtung des Patienten notwendig. Darüber hinaus sind weitere Nebenwirkungen wie gastrointestinale Störungen, Haarausfall und Hautnekrosen beschrieben (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 292 ff., Stichwort "Cumarinderivate"; Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5. Auflage, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1985–1996, Stichwort "Vitamin K").

[0008] In jüngster Zeit ist ein neuer Therapieansatz für die Behandlung und Prävention von thromboembolischen Erkrankungen beschrieben worden. Ziel dieses neuen Therapieansatzes ist die Inhibition von Faktor Xa (vgl. WO-A-99/37304; WO-A-99/06371; J. Hauptmann, J. Stürzebecher, Thrombosis Research 1999, 93, 203; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa inhibitors by classical and combinatorial chemistry, DDT 1998, 3, 223; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa inhibitors, Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9, 931; B. Kaiser, Thrombin and factor Xa inhibitors, Drugs of the Future 1998, 23, 423; A. Uzan, Antithrombotic agents, Emerging Drugs 1998, 3, 189; B.-Y. Zhu, R. M. Scarborough, Curr. Opin. Card. Pulm. Ren. Inv. Drugs 1999, 1 (1), 63). Dabei ist gezeigt worden, dass verschiedene, sowohl peptidische wie nichtpeptidische Verbindungen in Tiermodellen als Faktor Xa-Inhibitoren wirksam sind.

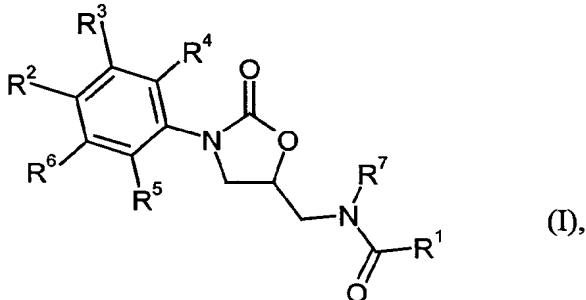
[0009] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist nunmehr die Bereitstellung neuer Substanzen zur Bekämpfung von Erkrankungen, die eine große therapeutische Bandbreite aufweisen.

[0010] Sie sollen insbesondere zur effizienteren Prävention und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen geeignet sein und hierbei die zuvor geschilderten Nachteile des Standes der Technik – zumindest teilweise – vermeiden, wobei unter dem Begriff "thromboembolische Erkrankungen" im Sinne der vorliegenden Erfindung insbeson-

dere schwerwiegende Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hinschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen verstanden werden.

[0011] Weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung neuer Antikoagulantien, welche mit erhöhter Selektivität den Blutgerinnungsfaktor Xa inhibieren und hierbei die Probleme der aus dem Stand der Technik bekannten Therapiemethoden für thromboembolische Erkrankungen – zumindest teilweise – vermeiden sollen.

[0012] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I)



5

10

15

20

worin

R¹ für (C₆-C₁₄)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder 5- bis 10-gliedriges Heterocycl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringe ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Oxo, Carboxyl oder Cyano substituiert sein können,

25

R² für einen Rest



30

steht,

wobei

R⁸ für Wasserstoff,

35

(C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

(C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann,

40

oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht, und

R⁹ für (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

45

(C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann,

50

oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht, oder

R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden,

55

der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

R¹⁰ und R¹¹, unabhängig voneinander, für (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

60

(C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann,

65

oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen, oder

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit der N-(C=O)-Gruppe, an die sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden,

70

der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

x für 0 oder 1 steht,

R¹² und R¹³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Amino, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Oxo, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxamido, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkylcarbonyl substituiert sein kann,

65

R³, R⁴, R⁵ und R⁶, unabhängig voneinander, für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alka-

noylamino, Trifluormethyl, Carbamoyl, Nitro oder Cyano stehen, und R⁷ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht, sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate, ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest R¹ ein gegebenenfalls substituierter

5 Thiophenrest ist.

[0013] Bislang sind Oxazolidinone im wesentlichen nur als Antibiotika, vereinzelt auch als MAO-Hemmer und Fibrinogen-Antagonisten beschrieben (Übersicht: Riedl, B., Endermann, R., Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9 (5), 625), wobei für die antibakterielle Wirkung eine kleine 5-[Acyl-aminomethyl]-gruppe (bevorzugt 5-[Acetyl-aminomethyl]) essentiell zu sein scheint.

10 [0014] Substituierte Aryl- und Heteroarylphenyloxazolidinone, bei denen an das N-Atom des Oxazolidinonrings ein ein- oder mehrfach substituierter Phenylrest gebunden sein kann und die in der 5-Position des Oxazolidinonrings einen unsubstituierten N-Methyl-2-thiophencarboxamid-Rest aufweisen können, sowie ihre Verwendung als antibakteriell wirkende Substanzen sind bekannt aus den U.S.-Patentschriften US-A-5 929 248, US-A-5 801 246, US-A-5 756 732, US-A-5 654 435, US-A-5 654 428 und US-A-5 565 571.

15 [0015] Darüber hinaus sind benzamidinhaltige Oxazolidinone als synthetische Zwischenstufen bei der Synthese von Faktor Xa-Inhibitoren bzw. Fibrinogenantagonisten bekannt (WO-A-99/31092, EP-A-623615).

[0016] Die erfundungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfahrung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

20 [0017] Weiterhin können bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfahrung umfasst.

[0018] Salze der erfundungsgemäßen Verbindungen sind physiologisch unbedenkliche Salze der erfundungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Malcinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

25 [0019] Salze können ebenso physiologisch unbedenkliche Salze mit üblichen Basen sein, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z. B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z. B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin oder Methylpiperidin.

[0020] Außerdem umfasst die Erfahrung auch Prodrugs der erfundungsgemäßen Verbindungen. Als Prodrugs werden erfundungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch oder solvolytisch).

30 [0021] Als "Hydrate" bzw. "Solvate" werden erfundungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser oder Koordination mit Lösungsmittelmolekülen eine Molekül-Verbindung bzw. einen Komplex bilden. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichermaßen kommen auch die Hydrate bzw. Solvate von Salzen der erfundungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

[0022] Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Chlor, Brom oder Fluor.

35 [0023] (C₁-C₆)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z. B. (C₁-C₄)-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkyl bevorzugt ist.

[0024] Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. bei Mono- oder Dialkylamino oder Mono- oder Di-alkylaminocarbonyl.

40 [0025] (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

[0026] (C₁-C₆)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexaoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z. B. (C₁-C₄)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkoxy bevorzugt ist.

45 [0027] (C₁-C₆)-Alkanoyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl, n-Hexanoyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z. B. (C₁-C₅)-Alkanoyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl und (C₁-C₃)-Alkanoyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₃)-Alkanoyl bevorzugt ist.

50 [0028] Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. Alkanoylamino.

[0029] (C₆-C₁₄)-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl, Naphthyl, Phenanthrenyl und Anthracenyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Arylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z. B. (C₆-C₁₀)-Aryl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₆-C₁₀)-Aryl bevorzugt ist.

55 [0030] 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht für einen mono-

oder bicyclischen gegebenenfalls benzokondensierten Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom oder Ringstickstoffatom des Heteroaromaten verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Isoxazolyl, Indolizinyl, Indolyl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heteroaromaten mit geringerer Ringgröße wie z. B. 5- bis 8-gliedriges Heteroaryl ab. Im allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen wie z. B. Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl bevorzugt sind.

[0031] 5- bis 10-gliedriges Heterocycl mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N, und/oder O steht für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclo, der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Morpholinyl-N-oxid, Thiomorpholinyl, Azepinyl und 1,4-Diazepinyl. Bevorzugt sind Piperidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl und Pyrrolidinyl.

[0032] Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heterocyclen mit geringerer Ringgröße wie z. B. 4- bis 8-gliedrige Heterocyclen ab.

[0033] Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),
worin

R¹ (C₆-C₁₄)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit einem Stickstoff oder Sauerstoffatom als Heteroatom und gegebenenfalls bis zu zwei weiteren Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder 5- bis 10-gliedriges Heterocycl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringe ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Oxo, Carboxyl oder Cyano substituiert sein können,
R² für einen Rest



steht,
wobei

R⁸ für Wasserstoff,

(C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,
(C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann,
oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht, und

R⁹ für (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,
(C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann,
oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht, oder

R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclo bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

R¹⁰ und R¹¹, unabhängig voneinander, für (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,
(C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann,
oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen, oder

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit der N-C(O)-Gruppe, an die sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclo bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

x für 0 oder 1 steht,
R¹² und R¹³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclo bilden, der noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Amino, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Oxo, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxamido, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkylcarbonyl substituiert sein kann,

R³, R⁴, R⁵ und R⁶, unabhängig voneinander, für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Nitro oder Cyano stehen, und

R⁷ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

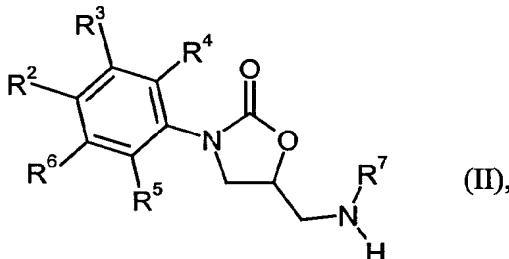
R³ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₃)-alkylamino, Cyano oder Nitro stehen,

R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff stehen, und

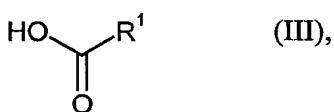
R⁷ für Wasserstoff steht,

sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

[0036] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei man Verbindungen der Formel (II)



worin R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die oben angegebenen Bedeutungen haben,
mit Carbonsäuren der Formel (III)



worin R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,
oder aber mit den entsprechenden Carbonsäurehalogeniden, vorzugsweise Carbonsäurechloriden, oder aber mit den entsprechenden symmetrischen oder gemischten Carbonsäureanhydriden der zuvor definierten Carbonsäuren der Formel (III)

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart von Hilfsstoffen und/oder Basen, zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt.

[0037] Als Lösemittel für das zuvor beschriebenen Verfahren eignen sich hierbei organische Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder sonstige Lösemittel wie Ethylacetat, Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylacetamid.

[0038] Ebenso ist es möglich, Lösemittelgemische der zuvor genannten Lösemittel einzusetzen.

[0039] Als Hilfsstoffe für die Amidbildung werden übliche Kondensationsmittel und/oder Aktivierungsreagenzien eingesetzt, wie Carbodiimide z. B. N¹-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid · HCl (EDC), N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), gegebenenfalls in Gegenwart von 1-Hydroxy-1H-benzotriazol · H₂O (HOBT), Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphoniumhexafluorophosphat (PyBOP[®]), 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TBTU), 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (IIBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) oder Carbonyldiimidazol.

[0040] Als Basen werden Trialkylamine z. B. Triethylamin, N-Methylmorpholin (NMM), N-Methylpiperidin, Diisopropylethylamin (Hünigbase) oder 4-N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP) oder Pyridin eingesetzt.

[0041] Die Reaktionen erfolgen im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis zur Rückflusstemperatur, bevorzugt im Bereich von 0°C bis Raumtemperatur.

[0042] Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

[0043] Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (III) sind dem Fachmann an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar. Für Oxazolidinone, insbesondere die benötigten 5-(Aminomethyl)-2-oxooxazolidine, vgl. WO-A-98/01446; WO-A-93/23384; WO-A-97/03072; J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727; S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673; W. A. Gregory et al., J. Med. Chem. 1989, 32, 1673.

[0044] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen geeignet.

[0045] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wirken insbesondere als Antikoagulantien und können daher bevorzugt eingesetzt werden in Arzneimitteln zur Prävention und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen. Zu den "thromboembolischen Erkrankungen" im Sinne der vorliegenden Erfindung zählen insbesondere schwerwiegende Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.

[0046] Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gleichermaßen zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) geeignet.

[0047] Schließlich kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ebenso für die Prävention und/oder Behandlung von Atherosklerose und Arthritis in Betracht, darüber hinaus ebenso für die Prävention und/oder Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung und von Krebs.

[0048] Weiterhin umfasst die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro,

DE 101 05 989 A 1

insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zugegeben werden.

[0049] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa und hemmen nicht oder erst bei deutlich höheren Konzentrationen auch andere Serinproteasen wie Thrombin, Plasmin oder Trypsin.

[0050] Als "selektiv" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa bezeichnet, bei denen die IC₅₀-Werte für die Faktor Xa-Inhibition gegenüber den IC₅₀-Werten für die Inhibition anderer Serinproteasen, insbesondere Thrombin, Plasmin und Trypsin, um das 100-fache, vorzugsweise um das 500-fache, insbesondere um das 1.000-fache, kleiner sind, wobei bezüglich der Testmethoden für die Selektivität Bezug genommen wird auf die im folgenden beschriebenen Testmethoden der Beispiele A-1) a.1) und a.2).

[0051] Für die Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht. Vorzugsweise erfolgt die Applikation oral, lingual, sublingual, bukkal, rektal oder parenteral (d. h. unter Umgehung des Intestinaltraktes, also intravenös, intraarteriell, intrakardial, intrakutan, subkutan, transdermal, intraperitoneal oder intramuskulär). Insbesondere geeignet sind die orale und intravenöse Applikation. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation, worin ein weiterer Vorteil gegenüber der aus dem Stand der Technik bekannten Therapie von thromboembolischen Erkrankungen liegt.

[0052] Die neuen Wirkstoffe der allgemeinen Formel (I) können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulat, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 95 Gew.-%, bevorzugt in 0,5 bis 90 Gew.-%, insbesondere von 1 bis 85 Gew.-%, der Gesamtmenge vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

[0053] Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den zuvor genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

[0054] Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstreichen der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

[0055] Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 10 mg/kg, insbesondere etwa 0,1 bis 8 mg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

[0056] Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei oraler Applikation Mengen von etwa 0,01 bis 50 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg, insbesondere etwa 0,5 bis 8 mg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

[0057] Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den zuvor genannten Mengen bei intravenöser bzw. oraler Applikation abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese über den Tag zu verteilen, und zwar entweder in mehreren Einzelgaben oder als Dauerinfusion.

[0058] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeichnen sich gegenüber herkömmlichen Präparaten zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen insbesondere dadurch aus, dass durch die selektive Hemmung des Faktors Xa eine größere therapeutische Breite erreicht wird. Dies bedeutet für den Patienten ein geringeres Blutungsrisiko und für den behandelnden Arzt eine bessere Einstellbarkeit des Patienten. Außerdem erfolgt – durch den Mechanismus bedingt – ein schneller Wirkeintritt. Vor allem aber erlauben die erfindungsgemäßen Verbindungen eine orale Applikationsform, worin ein weiterer Vorteil der Therapie mit den erfindungsgemäßen Verbindungen liegt.

[0059] Die vorliegende Erfindung wird an den folgenden Beispielen veranschaulicht.

A Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

55

1. Allgemeine Testmethoden

[0060] Die besonders vorteilhaften biologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen können durch folgende Methoden festgestellt werden.

60

a) Testbeschreibung (in vitro)

a.1) Messung der Faktor Xa-Hemmung

[0061] Die enzymatische Aktivität von humanem Faktor Xa (FXa) wurde über die Umsetzung eines für den FXa-spezifischen chromogenen Substrats gemessen. Dabei spaltet der Faktor Xa aus dem chromogenen Substrat p-Nitroanilin ab. Die Bestimmungen wurden wie folgt in Mikrotiterplatten durchgeführt.

[0062] Die Prüfsubstanzen wurden in unterschiedlichen Konzentrationen in DMSO gelöst und für 10 Minuten mit hu-

DE 101 05 989 A 1

manem FXa (0,5 nmol/l gelöst in 50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 150 mmol/l NaCl, 0,1% BSA (bovine serum albumine), pH = 8,3) bei 25°C inkubiert. Als Kontrolle dient reines DMSO. Anschließend wurde das chromogene Substrat (150 µmol/l Pefachrome® FXa von der Firma Pentapharm) hinzugefügt. Nach 20 Minuten Inkubationsdauer bei 25°C wurde die Extinktion bei 405 nm bestimmt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC₅₀-Werte berechnet.

5

Beispiel	IC ₅₀
1	20 nM
6	26 nM

10

a.2) Bestimmung der Selektivität

15

[0063] Zum Nachweis der selektiven FXa-Inhibition wurden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung anderer humaner Serinproteasen wie Thrombin, Trypsin, Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität von Thrombin (75 mU/ml), Trypsin (500 mU/ml) und Plasmin (3,2 nmol/l) wurden diese Enzyme in Tris-Puffer (100 mmol/l, 20 mmol/l CaCl₂, pH = 8,0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsubstanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe der entsprechenden spezifischen chromogenen Substrate (Chromozym Thrombin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin® von der Firma Boehringer Mannheim) die enzymatische Reaktion gestartet und die Extinktion nach 20 Minuten bei 405 nm bestimmt. Alle Bestimmungen wurden bei 37°C durchgeführt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollproben ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC₅₀-Werte berechnet.

20

25

a.3) Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung

30

[0064] Die antikoagulatorische Wirkung der Prüfsubstanzen wurde in vitro in Humanplasma bestimmt. Dazu wurde Humanblut unter Verwendung einer 0,11 molaren Natriumcitrat-Lösung als Vorlage in einem Mischungsverhältnis Natriumcitrat/Blut 1/9 abgenommen. Das Blut wurde unmittelbar nach der Abnahme gut gemischt und 10 Minuten bei ca. 2000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert. Die Prothrombinzeit (PT, Synonyme: Thromboplastinzeit, Quick-Test) wurde in Gegenwart varierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Neoplastin® von der Firma Boehringer Mannheim) bestimmt. Die Testverbindungen wurden 10 Minuten bei 37°C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe von Thromboplastin die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wurde die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdoppelung der Prothrombinzeit bewirkt.

35

b) Bestimmung der antithrombotischen Wirkung (in vivo)

40

b.1) Arteriovenöses Shunt-Modell (Ratte)

45

[0065] Nüchterne männliche Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) mit einem Gewicht von 200 bis 250 g wurden mit einer Rompun/Ketavet Lösung narkotisiert (12 mg/kg/ 50 mg/kg). Die Thrombusbildung wurde in einem arteriovenösen Shunt in Anlehnung an die von Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209 bis 1214 beschriebene Methode ausgelöst. Dazu wurden die linke Vena jugularis und die rechte Arteria carotis freipräpariert. Ein extracorporaler Shunt wurde mittels eines 10 cm langen Polyethylenschlauchs (PE 60) zwischen den beiden Gefäßen gelegt. Dieser Polyethylenschlauch war in der Mitte in einen weiteren 3 cm langen Polyethylenschlauch (PE 160), der zur Erzeugung einer thrombogenen Oberfläche einen aufgerauhten und zu einer Schlinge gelegten Nylonfaden enthielt, eingebunden. Der extrakorporale Kreislauf wurde 15 Minuten lang aufrechterhalten. Dann wurde der Shunt entfernt und der Nylonfaden mit dem Thrombus sofort gewogen. Das Leergewicht des Nylonfadens war vor Versuchsbeginn ermittelt worden. Die Prüfsubstanzen wurden vor Anlegung des extrakorporalen Kreislaufs entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

50

55

b.2) Arterielles Thrombose-Modell (Ratte)

55

[0066] Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Arteria carotis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines arteriellen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmieideberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115–119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die freipräparierte Arteria carotis vom Blutfluss abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf –12°C abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Anschließend wurde der Blutfluss durch einen um die Arteria carotis distal von dem verletzten Gefäßabschnitt gelegten Clip zusätzlich reduziert. Die proximale Klemme wurde entfernt, die Wunde verschlossen und nach 4 Stunden wieder geöffnet, um den verletzten Gefäßabschnitt zu entnehmen. Der Gefäßabschnitt wurde longitudinal geöffnet und der Thrombus von dem verletzten Gefäßabschnitt entfernt. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

60

65

DE 101 05 989 A 1

b.3) Venöses Thrombose-Modell (Ratte)

[0067] Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Vena jugularis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines venösen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115–119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die Vena jugularis vom Blutfluss abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf -12°C abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Der Blutfluss wurde wieder eröffnet und die Wunde verschlossen. Nach 4 Stunden wurde die Wunde wieder geöffnet, um die Thromben von den verletzten Gefäßabschnitten zu entfernen. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

B Herstellungsbispiel

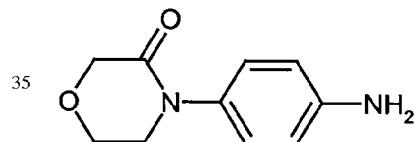
15 HPLC-Parameter

[1] Säule: Kromasil C18 60 \times 2, L-R Temperatur: 30°C , Fluß = 0.75 ml min^{-1} , Eluent: A = $0.01 \text{ M H}_3\text{PO}_4$, B = CH_3CN , Gradient: $\rightarrow 0.5 \text{ min } 90\% \text{ A} \rightarrow 4.5 \text{ min } 10\% \text{ A} \rightarrow 6.5 \text{ min } 10\% \text{ A}$.
[2] Säule: Kromasil C18 60 \times 2, L-R Temperatur: 30°C , Fluß = 0.75 ml min^{-1} , Eluent: A = 0.005 M HClO_4 , B = CH_3CN , Gradient: $\rightarrow 0.5 \text{ min } 98\% \text{ A} \rightarrow 4.5 \text{ min } 10\% \text{ A} \rightarrow 6.5 \text{ min } 10\% \text{ A}$.
[3] Säule: Symmetry C18 2.1 \times 150 mm, Säulenofen: 50°C , Fluß = 0.6 ml min^{-1} , Eluent: A = $0.6 \text{ g } 30\% \text{ ige HCl/I Wasser}$, B = CH_3CN , Gradient: $0.0 \text{ min } 90\% \text{ A} \rightarrow 4.0 \text{ min } 10\% \text{ A} \rightarrow 9 \text{ min } 10\% \text{ A}$.
[4] MHZ-2P, Instrument Micromass Platform LCZ Säule Symmetry C18, 50 mm \times 2.1 mm, 3.5 μm , Temperatur: 40°C , Fluß = 0.5 ml min^{-1} , Eluent A = $\text{CH}_3\text{CN} + 0.1\% \text{ Ameisensäure}$, Eluent B = Wasser + $0.1\% \text{ Ameisensäure}$, Gradient: $0.0 \text{ min } 10\% \text{ A} \rightarrow 4 \text{ min } 90\% \text{ A} \rightarrow 6 \text{ min } 90\% \text{ A}$.

Ausgangsverbindungen

30 Beispiel I

4-(4-Morpholin-3-onyl)anilin



40 I-a 4-(4-Morpholin-3-onyl)nitrobenzol

[0068] Die Darstellung von Morphin-3-on wird in US-5,349,045 beschrieben.
[0069] Zu einer Lösung von Morphin-3-on (202 g, 2 mol) in N-Methylpyrrolidon (2 l) wird über einen Zeitraum von 2 Stunden portionsweise Natriumhydrid (88 g, 2.2 mol, 60%ig in Paraffin) gegeben. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung wird unter Kühlung 4-Fluornitrobenzol (282 g, 2 mol) innerhalb von einer Stunde zugetropft, und das Reaktionsgemisch wird über Nacht gerührt. Im Anschluß werden bei 12 mbar und 76°C 1,7 l des Flüssigkeitsvolumens abdestilliert, der Rückstand wird auf Wasser (2 l) gegossen und dieses Gemisch zweimal mit Ethylacetat (je 1 l) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie (an Kieselgel, Hexan-Ethylacetat 1 : 1) und nachfolgende Kristallisation aus Ethylacetat. Ausbeute: 78 g (farbloser bis bräunlicher Feststoff), 17.6% der Theorie.
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 3.86 (m, 2H, CH_2CH_2), 4.08 (m, 2H, CH_2CH_2), 4.49 (s, 2H, CH_2CO), 7.61 (d, 2H, $^3\text{J} = 8.95 \text{ Hz}$, CHCH), 8.28 (d, 2H, $^3\text{J} = 8.95 \text{ Hz}$, CHCH);
MS (r.I.%) = 222 (74, M^+), 193 (100), 164 (28), 150 (21), 136 (61), 117 (22), 106 (24), 90 (37), 76 (38), 63 (32), 50 (25).

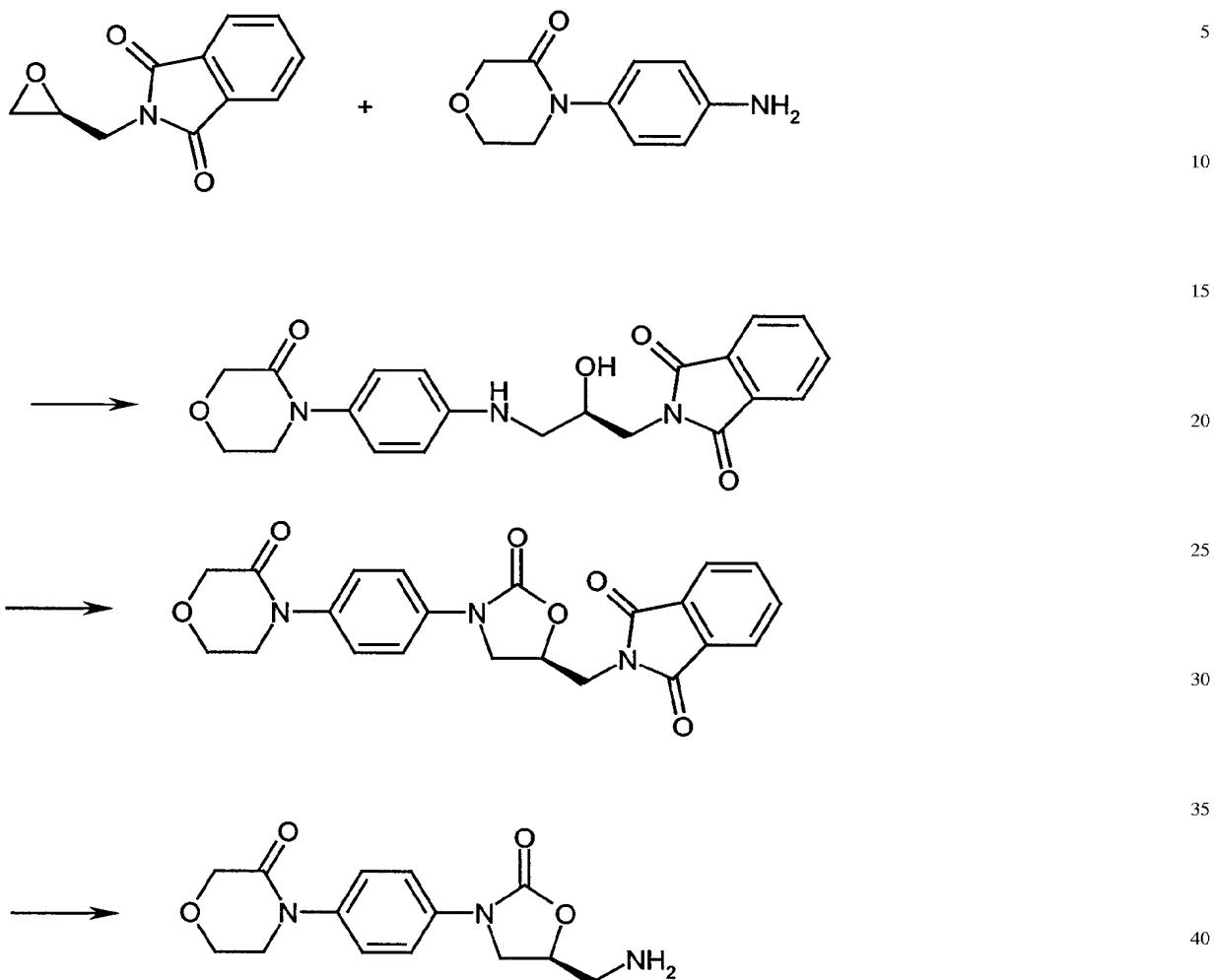
55 I-b 4-(4-Morpholin-3-onyl)anilin

[0070] In einem Autoklaven wird 4-(4-Morpholin-3-onyl)nitrobenzol (63 g, 0.275 mol) in Tetrahydrofuran (200 ml) gelöst, mit Pd/C (3.1 g, 5%ig) versetzt und 8 Stunden bei 70°C und einem Wasserstoffdruck von 50 bar hydriert. Nach Filtration des Katalysators wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und das Produkt durch Kristallisation aus Ethylacetat gereinigt. Ausbeute: 20 g (farbloser bis bläulicher Feststoff), 37.6% der Theorie. Die Reinigung kann alternativ auch durch Chromatographie (an Kieselgel, Hexan-Ethylacetat-Gemisch) erfolgen.
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 3.67 (m, 2H, CH_2CH_2), 3.99 (m, 2H, CH_2CH_2), 4.27 (s, 2H, CH_2CO), 6.68 (d, 2H, $^3\text{J} = 8.71 \text{ Hz}$, CHCH), 7.03 (d, 2H, $^3\text{J} = 8.71 \text{ Hz}$, CHCH);
MS (r.I.%) = 192 (100, M^+), 163 (48), 133 (26), 119 (76), 106 (49), 92 (38), 67 (27), 65 (45), 52 (22), 28 (22).

65

Beispiel II

4-{4-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3-morpholinon



II-a 2-((2R)-2-Hydroxy-3-[(4-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino)propyl-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

[0071] Eine Suspension von 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (A. Gutcait et al. Tetrahedron Asym. 1996, 7, 1641) (5.68 g, 27.9 mmol) und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (5.37 g, 27.9 mmol) in Ethanol-Wasser (9 : 1, 140 ml) wird für 14 Stunden unter Rückfluss erhitzt (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Die vereinigten Mutterlaugen werden im Vakuum eingeengt und nach Zugabe einer zweiten Portion 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (2.84 g, 14.0 mmol) in Ethanol-Wasser (9 : 1, 70 ml) suspendiert und für 13 Stunden unter Rückfluss erhitzt (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Gesamtausbeute: 10.14 g, 92% der Theorie.

MS (ESI): m/z (%) = 418 ([M + Na]⁺, 84), 396 ([M + H]⁺, 93);
HPLC (Methode 2): rt = 3.34 min.

45

50

55

II-b 2-((5S)-2-Oxo-3-[(4-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

[0072] Zu einer Suspension des Aminoalkohols (3.58 g, 9.05 mmol) in Tetrahydrofuran (90 ml) wird unter Argon bei Raumtemperatur N,N'-Carbonyldiimidazol (2.94 g, 18.1 mmol) und Dimethylaminopyridin (katalytische Menge) gegeben. Die Reaktionssuspension wird bei 60°C für 12 Stunden gerührt (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages), mit einer zweiten Portion N,N'-Carbonyldiimidazol (2.94 g, 18.1 mmol) versetzt und weitere 12 Stunden bei 60°C gerührt. Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, mit Tetrahydrofuran gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt und weiteres Produkt mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Gesamtausbeute: 3.32 g, 87% der Theorie.

MS (ESI): m/z (%) = 422 ([M + H]⁺, 100);
HPLC (Methode 3): rt = 3.37 min.

60

65

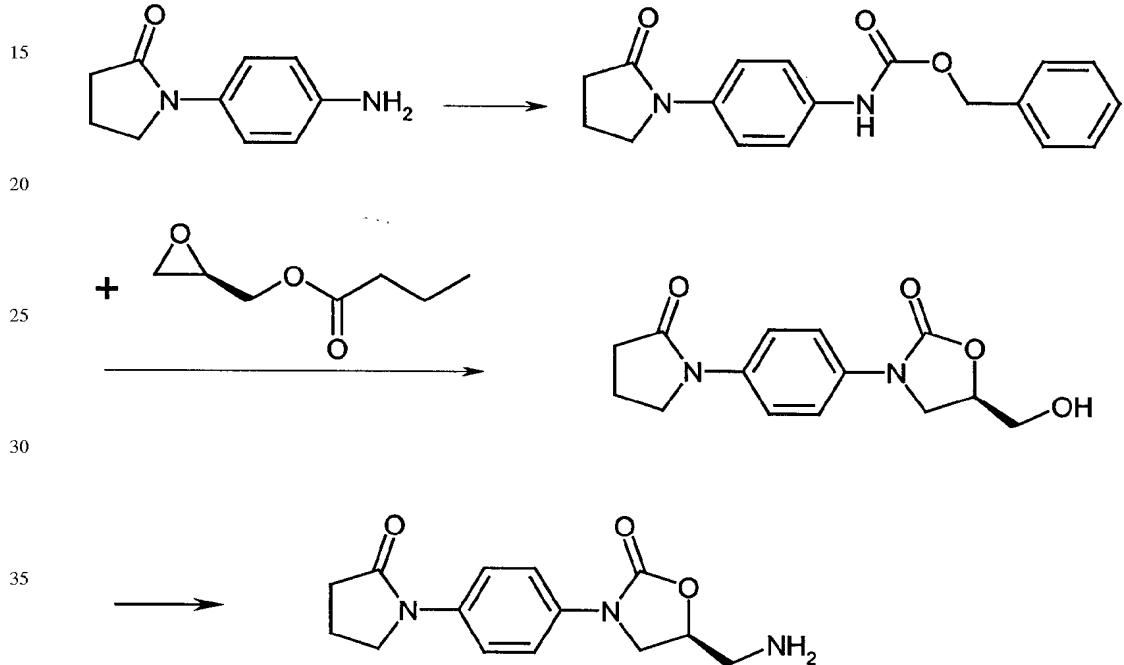
II-c 4-{(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}phenyl]-3-morpholinon

[0073] Zu einer Suspension des Oxazolidinons (4.45 g, 10.6 mmol) in Ethanol (102 ml) wird bei Raumtemperatur tropfenweise Methylamin (40%ig in Wasser, 10.2 ml, 0.142 mol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.
 5 MS (ESI): m/z (%) = 292 ([M + H]⁺, 100);
 HPLC (Methode 2): rt = 2.66 min.

10

Beispiel III

(5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on



40

III-a Benzyl 4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbamat

[0074] 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on (4 g, 22.7 mmol) und N,N Dimethylanilin (3.6 ml, 28.4 mmol) werden in Tetrahydrofuran (107 ml) bei -20°C langsam mit Chlorameisensäurebenzylester (4.27 g, 25.03 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei -20°C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von Ethylacetat (0.5 l) wird die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung (0.5 l) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben und abgesaugt. Ausbeute: 5.2 g, 74% der Theorie, hellbeige Kristalle, Schmelzpunkt: 174°C.

50

III-b (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on

[0075] Isoamylalkohol (1.47 g, 16.66 mmol) in Tetrahydrofuran (200 ml) wird unter Argon bei -10°C tropfenweise mit n-Butyllithium (7.27 ml, 2.5 M Lösung in Hexan) versetzt, wobei weiteres n-Butyllithium bis zum Umschlag des hinzugesetzten Indikators N-Benzylidenbenzylamin hinzugegeben wird. Das Reaktionsgemisch wird 10 Minuten bei -10°C gerührt, auf -78°C gekühlt und langsam mit einer Lösung von Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbamat (4.7 g, 15.14 mmol) versetzt. Anschließend wird nochmals bis zum Farbumschlag des Indikators nach rosa n-Butyllithium (2.5 M Lösung in Hexan) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 10 Minuten bei -78°C gerührt, mit R-Glycidylbutyrylrat (2.62 g, 18.17 g) versetzt und für 30 Minuten bei -78°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und mit Wasser (200 ml) versetzt. Der Tetrahydrofuran-Anteil wird im Vakuum entfernt. Der wäßrige Rückstand wird mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit (Magnesiumsulfat) getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether (500 ml) verrieben, und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Ausbeute: 3.76 g, 90% der Theorie. Schmelzpunkt: 148°C,
 R_f (SiO₂, Toluol-Ethylacetat 1 : 1) = 0.04, (Edukt = 0.3).

65

III-c (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on

[0076] Zu einer Lösung von (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (3.6 g,

13.0 mmol) und Triethylamin (2.9 g, 28.7 mmol) in Dichlormethan (160 ml) wird bei 0°C Methansulfonsäurechlorid (1.79 g, 15.64 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1.5 Stunden bei 0°C sowie 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser gewaschen, und die wäßrige Phase wird nochmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeengt. Anschließend wird der Rückstand (1.67 g) in Acetonitril (70 ml) gelöst, mit Phthalimidkalium (2.62 g, 14.16 mmol) versetzt und in einem geschlossenen Gefäß in einem Mikrowellenofen 45 min lang bei 180°C gerührt. Das Gemisch wird durch Filtration von unlöslichem Rückstand befreit, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand (1.9 g) in Methanol gelöst und mit Hydrazinhydrat (0.47 g, 9.37 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden refluxiert, abgekühlt, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung versetzt und sechsmal mit Methylchlorid (insgesamt 2 l) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeengt.

[0077] Das erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung eingesetzt.

5

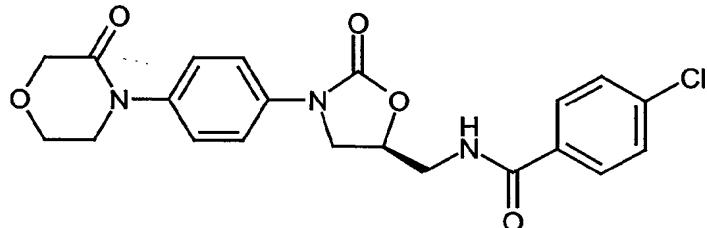
10

Synthesebeispiele

Beispiel 1

15

4-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)benzamid



20

25

[0078] Zu einer Lösung des Amins II (80.0 mg, 0.27 mmol) in Pyridin (2 ml) wird unter Argon bei Raumtemperatur 4-Chlorbenzoylchlorid (72.1 mg, 0.41 mmol) getropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Pyridin (4 ml) verdünnt, mit Aminomethylpolystyrolharz (2.5 eq.) versetzt und für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Harz wird filtriert und mehrmals mit Dichlormethan-Methanol (5 : 1) gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum eingeengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Ausbeute: 105.1 mg, 89% der Theorie.

30

¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 8.90 (t, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.60–7.50 (m, 4H), 7.40 (d, 2H), 4.92–4.82 (m, 1H), 4.24–4.15 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.00–3.93 (m, 2H), 3.93–3.85 (dd, 1H), 3.75–3.68 (m, 2H), 3.68–3.60 (m, 2H); MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 447 ([M + NH₄]⁺, 100);

35

HPLC (Methode 2): rt = 3.76 min.

[0079] Folgende Verbindungen wurden analog dargestellt:

40

45

50

55

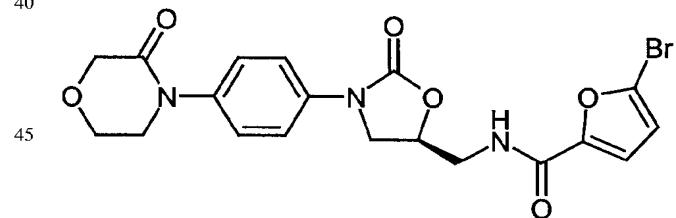
60

65

Beispiel- nummer	Struktur	Masse	HPLC- Methode: Retentionszeit
2		MS (ESI): m/z (%) = 414 ([M+H] ⁺ , 100)	Methode 4: 3.44 min
3		MS (ESI): m/z (%) = 458/460 ([M+H] ⁺ , 100)	Methode 4: 3.53 min
4		MS (ESI): m/z (%) = 414 ([M+H] ⁺ , 100)	Methode 2: 3.57 min
5		MS (ESI): m/z (%) = 386 ([M+H] ⁺ , 100)	Methode 2: 3.24 min

Beispiel 6

5-Brom-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-furamid



50 [0080] Eine Lösung des Amins II (100.0 mg, 0.34 mmol), 5-Brom-2-furancarbonsäure (78.7 mg, 0.41 mmol) und 1-Hydroxy-1H benzotriazol (55.7 mg, 0.41 mmol) in Dimethylformamid (3.4 ml) wird unter Argon bei Raumtemperatur mit N (3-Dimethylaminopropyl)-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (79.0 mg, 0.41 mmol) und tropfenweise mit N,N-Diisopropylethylamin (120 μ l, 0.69 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Vakuum eingeengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Ausbeute: 79.6 mg, 50% der Theorie.

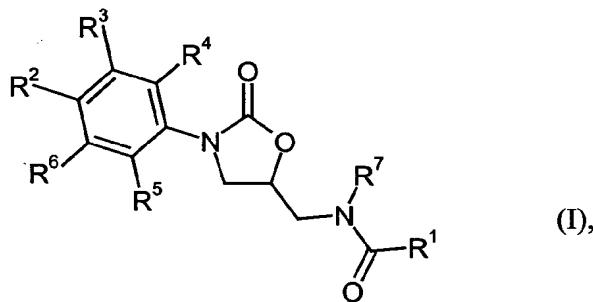
55 ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 8.79 (t, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.88–4.77 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.18 (dd, 1H), 4.00–3.93 (m, 2H), 3.90–3.82 (dd, 1H), 3.75–3.67 (m, 2H), 3.62–3.53 (m, 2H);
MS (ESI): m/z (%) = 464 ([M + H]⁺, 100);
HPLC (Methode 1): rt = 3.31 min.

60 [0081] Folgende Verbindungen wurden analog dargestellt:

Beispiel- nummer	Struktur	Masse	HPLC- Methode: Retentionszeit
7		MS (ESI): m/z (%) = 448 ([M+H] ⁺ , 100)	Methode 4: 3.18 min
8		MS (ESI): m/z (%) = 431 ([M+H] ⁺ , 100)	Methode 2: 3.46 min
9		MS (ESI): m/z (%) = 385 ([M+H] ⁺ , 100)	Methode 2: 2.57 min
10		MS (ESI): m/z (%) = 404 ([M+H] ⁺ , 100)	Methode 2: 3.40 min
11		MS (DCI, NH ₃): m/z (%) = 447 ([M+NH ₄] ⁺ , 100)	Methode 2: 3.79 min

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



worin

R^1 für ($\text{C}_6\text{-C}_{14}$)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder 5- bis 10-gliedriges Heterocycl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringe ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylamino, Hydroxy, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-Alkoxy, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-Alkoxycarbonyl, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Oxo, Carboxyl oder Cyano substituiert sein können,

R^2 für einen Rest



5

steht,
wobei

R⁸ für Wasserstoff,

(C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, (C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht, und

R⁹ für (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, (C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht, oder

R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

R¹⁰ und R¹¹, unabhängig voneinander, für (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

(C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen, oder

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit der N-C(O)-Gruppe, an die sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

x für 0 oder 1 steht,

R¹² und R¹³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Amino, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Oxo, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxamido, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkylcarbonyl substituiert sein kann,

R³, R⁴, R⁵ und R⁶, unabhängig voneinander, für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkanoylamino, Trifluormethyl, Carbamoyl, Nitro oder Cyano stehen, und

R⁷ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate,

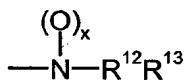
ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest R¹ ein gegebenenfalls substituierter Thiophenrest ist.

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

worin

R¹ für (C₆-C₁₄)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit einem Stickstoff oder Sauerstoffatom als Heteroatom und gegebenenfalls bis zu zwei weiteren Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder 5- bis 10-gliedriges Heterocycl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringe ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Oxo, Carboxyl oder Cyano substituiert sein können,

R² für einen Rest -C(O)NR⁸R⁹, -N(R¹⁰)C(O)R¹¹ oder



55

steht,
wobei

R⁸ für Wasserstoff,

(C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

(C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann,

oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht, und

R⁹ für (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

DE 101 05 989 A 1

(C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht, oder

R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

R¹⁰ und R¹¹, unabhängig voneinander, für (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

(C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann,

oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen, oder

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit der N-C(O)-Gruppe, an die sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

x für 0 oder 1 steht,

R¹² und R¹³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Amino, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Oxo, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxamido, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkylcarbonyl substituiert sein kann,

R³, R⁴, R⁵ und R⁶, unabhängig voneinander, für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl amino, Trifluormethyl, Carbamoyl, Nitro oder Cyano stehen, und

R⁷ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

3. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

30

worin

R¹ für Phenyl, Naphtyl, 5- bis 8-gliedrige Heteroaryl mit einem Stickstoff oder Sauerstoffatom als Heteroatom und gegebenenfalls bis zu zwei weiteren Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder 5- bis 8-gliedrige Heterocycl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringe ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Trifluormethylthio substituiert sein können,

R² für einen Rest,

35



40

steht,
wobei

R⁸ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht, und R⁹ für (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht, oder

R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

R¹⁰ und R¹¹, unabhängig voneinander, (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen, oder

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit der N-C(O)-Gruppe, an die sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

x für 0 oder 1 steht,

45

R¹² und R¹³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der einfach durch Amino, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Oxo, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxamido, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkylcarbonyl substituiert sein kann,

R³ und R⁶, unabhängig voneinander, für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkanoyl amino, Cyano, Trifluormethyl, oder Nitro stehen,

R⁴ und R⁵ für Wasserstoff stehen, und

R⁷ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

50

55

DE 101 05 989 A 1

sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

4. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

worin

R¹ für Phenyl, Furyl, Dihydrothienyl, Thiazolyl, Pyrrolyl oder Pyridyl steht, wobei die Ringe ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Trifluormethylthio substituiert sein können,

R² für einen Rest



steht,
wobei

15 R⁸ und R⁹, unabhängig voneinander, für (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen, oder

20 R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für Morphinyl, Pyrrolidinyl, Thiomorpholinyl oder Piperidinyl stehen, wobei die Ringe ein- oder zweifach durch (C₁-C₄)-Alkyl und/oder Oxo substituiert sein können,

25 R¹⁰ und R¹¹, unabhängig voneinander, für (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen, oder

30 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit der N-C(O)-Gruppe, an die sie gebunden sind, für Morphinonyl, Pyrrolidinonyl, Thiomorpholinonyl oder Piperidinonyl stehen, wobei die Ringe ein- oder zweifach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können,

x für 0 oder 1 steht,

35 R¹² und R¹³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der noch ein weiteres Sauerstoffatom im Ring enthalten kann und der einfach durch Amino oder Hydroxy substituiert sein kann,

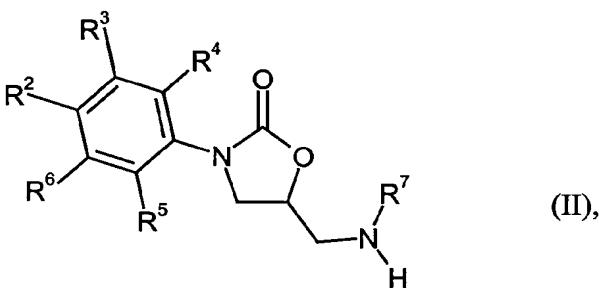
35 R³ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₃)-alkylamino, Cyano oder Nitro stehen,

R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff stehen, und

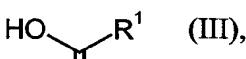
R⁷ für Wasserstoff steht,

sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (II)



50 worin R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die oben angegebenen Bedeutungen haben,
mit Carbonsäuren der Formel (III)



worin R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,

oder aber mit den entsprechenden Carbonsäurehalogeniden oder aber mit den entsprechenden symmetrischen oder gemischten Carbonsäureanhydriden der zuvor definierten Carbonsäuren der Formel (III) umsetzt.

60 6. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen.

65 7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 und mindestens einen weiteren Hilfsstoff.

65 8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.

DE 101 05 989 A 1

9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention und/oder Behandlung der disseminierte intravasalen Gerinnung (DIC).
10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen wie Atherosklerose; Arthritis; Alzheimer'sche Erkrankung oder Krebs.
11. Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 zugegeben werden.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -